

Rec'd PCT/PTO 22 APR 2003

10/532553

PCT/HU03/00008



REC'D 28 FEB 2003

WIPO

PCT

MAGYAR KÖZTÁRSASÁG

ELSŐBBSÉGI TANÚSÍTVÁNY

Ügyszám: P0204065

A Magyar Szabadalmi Hivatal tanúsítja, hogy

dr. Horváth István, Budapest,

Magyarországon

2002. 11. 26. napján 49067/02 iktatószám alatt,

Eljárás mesterséges vér előállítására membránba zárt hemoglobinnal, valamint az így előállított mesterséges vér

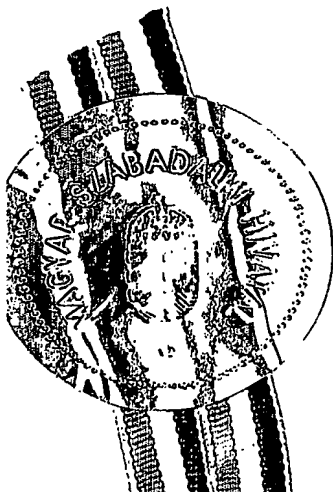
című találmányt jelentett be szabadalmazásra.

Az idefizűtött másolat a bejelentéssel egyidejűleg benyújtott melléklettel mindenben megegyezik.

Budapest, 2003. év 02. hó 11. napján

A kiadmány hitelül: Szabó Emilné osztályvezető-helyettes

The Hungarian Patent Office certifies in this priority certificate that the said applicant(s) filed a patent application at the specified date under the indicated title, application number and registration number. The attached photocopy is a true copy of specification filed with the application.



**PRIORITY
DOCUMENT**

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

BEST AVAILABLE COPY

ELSOBBSÉGI PÉLDÁNY

Eljárás mesterséges vér előállítására membránba zárt hemoglobinnal, valamint az így előállított mesterséges vér

Budapest

Bejelenő: Dr. Horváth István,
Bejelentés napja: 2002 11. 26.

A találmány tárgya eljárás mesterséges vér előállítására a szervezetben le nem bomló, - de nem testidegen - membránba zárt hemoglobinnal, valamint az így előállított mesterséges vér, amely eljárás során minden gerinces állat szervezetében szintetizálódó, de enzimatikusan soha le nem bomló anyagból, nagytisztaságú koleszterinből előállított, membránba zárt hemoglobin felhasználásával, készül a mesterséges vér. Az így készült mesterséges vér, vércsoporttól, fajtól függetlenül alkalmas bármilyen emlős - állat és ember - kivérzett szervezetében a vér átmeneti és hosszabb idejű pótlására.

A vér pótlásának igénye a gyógyászatban és a sürgősségi betegellátásban már régen felmerült. Mindenek előtt a vér folyadék szintjének pótlásával sikerült először eredményeket elérni. Azokban az esetekben, amikor valamilyen fiziológiás vagy kóros behatások következtében a vér a víztartalmának jelentős hányadát elveszítette. Az ilyen kiszáradt esetekben a folyadék bevitelével, súlyos állapotból sikerült a beteget kihozni, és a gyógyítás kedvező feltételeit megteremteni. A gyerekek vagy korban előrehaladottak esetében nagyon fontos erre a szempontra figyelni, mert a folyadék vesztese akár halálos kimenetelű is lehet a veszélyeztetett szervezet számára. Gyakran már az itatás nem vezet eredményre. Ilyenkor a beteget mindenképpen közvetlenül a keringésbe kötött infúzióval kell a víz pótlásához segíteni. A gyermekek kiszáradása, vagy a fertőzés (Salmonella sp., Vibrio cholera, egyes vírusok stb.) következtében akármelyik korcsoportba tartozó felnőttek kiszáradásának kivédése életmentő lehet.

A vér vesztese során három fontos alapanyag távozik a szervezetből: -

- Maga a vér folyékony állományát biztosító víz, a vízben oldott elektrolitokkal.
- A fehérvérjék az enzimekkel és ellenanyagokkal
- A sejt elemek, köztük a gázok szállításáért felelős vörösvérsejtek.

A vérpótlás lehetőségét vérátömlesztéssel - a vércsoportok ismeretében Landsteiner dolgozta ki - és a csatatéri életmentés mellett szinte minden egészségügyi beavatkozásnál alkalmazta az orvostudomány. Ma, amikor a vérkészítmények előállításával és felhasználásával kapcsolatban - a még gyógyíthatatlan vírusfertőzések kizárása érdekében - különös figyelemmel dolgozik a gyógyszergyártás és a felhasználó orvos, különös jelentősége van az átmeneti megoldásokat kínáló vérkészítmények vagy vérpótló anyagok alkalmazásának.

A mesterséges vér előállításának távlati feladataként jelölték meg egyes publikációkban, hogy:

- A hemoglobint olyan membránba kell zárni, amely tartósan képes ellenállni a vérben előforduló enzimeknek.
- Ugyanakkor lehetőleg minden szervezet számára elfogadható, ne testidegen anyag legyen.

A technika állása szerint ismertek olyan korábbi eljárások, melyek során a mesterséges membránok kialakításakor igyekeztek követni a szervezetben előforduló membránok kémiai összetételét. A koleszterin 19-22%-ban fordult elő a hemoglobint magában foglaló mesterséges membránokban. A kevert lipoidok, főleg foszfolipidek alkalmazásával felépített membránok, az enzimatis leontásnak nem tudtak ellenállni. A lipoid kombinációk a mesterséges membrán képződését segítették, a tiszta koleszterinből kialakítható membrán kialakítása nehézségekkel járt.

A mesterséges vér olyan lehetőség, amivel megoldható a vérvesztés következtében fellépő folyadékpótlás és a vér egyik legfontosabb funkciójának a széndioxid és oxigén gázoknak a szállítása. A mesterséges vér tehát a beteget vagy sérültet nagyobb vérvesztés után átsegíti a vérvesztés következtében fellépő életveszélyen. A készítmény természeténél és előállítás körülményeinél fogva biztosan nem tartalmaz fent említett fertőző organizmusokat. A fertőzés lehetőségének elkerülésével a beteget nem tesszük ki egy újabb életet veszélyeztető hatásnak.

A technika állása szerinti a mesterséges vér előállításának fontosságát és jelentőségét sokan felismerték és számos megoldás született a liposoma membránba zárt hemoglobinnal történő mesterséges vér előállítására (Djordjevich et al. PCT/US82/00899), a mesterséges vérrel kapcsolatos információkat összegező munkákból (Andreas M. Spiring et al: Drug of the future 1993. 18. (3) 249-253) egyértelműen megállapítható, hogy a liposoma membránjának kialakításában többféle anyag, mindenek előtt foszfolipid szerepel.

A meglevő megoldások hiányossága, hogy a korábban előállított mesterséges vér „sejtjeinek” membránja enzimatisusan bontható anyagokból épült, és többféle lipoidja allergizáló hatású lehet.

A találmány szerinti megoldás kidolgozásakor a célkitűzésünk egy olyan eljárás és vérpótló szuszpenzió kidolgozása volt, amelynél a hemoglobint tartósan le nem bomló hártýába zárjuk, amely a vérben enzimatisusan meg nem bontható.

A találmány szerinti eljárás létrehozásakor felismertük, hogy ezeknek az igényeknek tökéletesen megfelel a tiszta koleszterinből képzett membrán. Amennyiben a meglevő eljárásokkal szemben egyetlen anyagot használunk a membrán előállítására, és ez az anyag a koleszterin. A koleszterint eddig önmagában, tiszta állapotban nem alkalmazták a membrán képzésére. Akadályozta koleszterin membrán képzését a vegyületnek az a tulajdonsága, hogy vizes közegben, pl. hemoglobin oldatban a koleszterin kristályosodik, és nem képez membránt.

A találmány tehát eljárás mesterséges vér előállítására, a szervezetben le nem bomló, de nem testidegen membránba zárt hemoglobinnal, amely alkalmas vagy alkalmassá tehető valamennyi gerinces vérének pótlására, melynek jellemzője, hogy az eljárás során a hemoglobint tiszta koleszterin burokba zárjuk és vizes közegben szuszpendálható partikulákat hozunk létre oly módon, hogy a monomolekuláris, rendezett szerkezetű tiszta koleszterinből képzett lipoid-hártýák közé visszük a hemoglobint és a plánparallel hártýákat feldarabolva alakítjuk ki a partikulákat oly módon, hogy a hemoglobin alkalmas maradjon az oxigén és CO₂ szállítására.

A találmány továbbá eljárás mesterséges vér előállítására, a szervezetben le nem bomló, de nem testidegen membránba zárt hemoglobinnal, amely alkalmas vagy alkalmassá tehető valamennyi gerinces vérének pótlására, melynek jellemzője, hogy egy monomolekuláris hártýára visszük a hemoglobint és oly módon daraboljuk fel a hártýát, hogy a hártýa darabjai zárt felületet alkotva

magukba zárják a felületükre került hemoglobint, amely hemoglobin így nem kerül a keringés során oldott állapotba.

A találmány továbbá mesterséges vér, elsősorban az találmány szerinti eljárásokkal előállítva, melynek jellemzője, hogy a hemoglobint tiszta koleszterin burokba zárva vizes közegben szuszpendálható partikulák formájában tartalmazza, amely alkalmas vagy alkalmassá tehető valamennyi gerinces vérének pótlására.

A találmány szerinti mesterséges vér egy előnyös célszerű megvalósítása esetében a partikulák mérete alatta marad a fajra jellemző vörösvérsejteknek vagy vörösvértestek méretének és a méretüknél fogva, áthatolhatnak a kapillárisok csövein.

A találmány szerinti mesterséges vér egy másik előnyös célszerű megvalósítása esetében a felhasznált hemoglobin közvetlenül a vérből előállított hemoglobin-oldatból származik, vagy liofilezéssel beszárított hemoglobin.

A találmány szerinti mesterséges vér egy további előnyös célszerű megvalósítása esetében a mesterséges vér a felhasználás szempontjából a hemoglobin eredetére nézve faj-azonos, vagy más gerinces fajtából származó.

A találmány szerinti mesterséges vér további előnyös célszerű megvalósítása esetében a partikulák kialakítása során a hemoglobint magában foglaló lipoid hártya anyagára nézve tiszta koleszterinből áll.

A találmány szerinti mesterséges vér további előnyös célszerű megvalósítása esetében a lipoid hártya kialakítása a tiszta koleszterinből optimális oldatból optimális hőmérsékleten történik.

A találmány szerinti mesterséges vér további előnyös célszerű megvalósítása esetében a koleszterin hártya létrehozása szilárd, folyékony felületen vagy légnemű közegben történhet.

A találmány szerinti mesterséges vér további előnyös célszerű megvalósítása esetében a partikulák kialakítása során a membrán, partikula méretre történő feldarabolása változó és változtatható fizikai energia behatására történik.

A találmány szerinti megoldást a továbbiakban a következő példák alapján ismertetjük:

1. példa.

Mesterséges vér előállítására

A tiszta koleszterinből megfelelő hőmérsékleten, olyan oldatot készítettünk, amely alkalmas egy sima felületen monomolekuláris vékony réteg létrehozására. A test felülete, a hőmérséklet, a felületen az oldat áramlási sebessége optimális kell, hogy legyen. A sima felület eltérése nem tartalmazhat 400 nm-nél mélyebb bemélyedéseket. A hőmérséklet az optimálistól maximálisan 10%-ban térhet el (természetesen csak magasabb irányban!). A koleszterin oldat áramlási sebessége a megfelelő szögben döntött felületen $1 \text{ mg/sec/ } 50 \text{ cm}^2 \pm 10\%$ lehet. A fizikai ráhatások az oldat viszkozitásának megfelelően, a kedvezően alkalmazható rezgésszámú és energiájú elektromágneses hullámoktól, (270 nm), a megfelelő hullámhosszú és energiájú hanghullámokon át, a már nem hallható frekvenciákig terjedhetnek. A megfelelő frekvencia és

hullámhossz kiválasztása hangolható berendezésekkel, a hőmérsékletnek, dőlésszögnek legjobban megfelelő érték kiválasztásával történik. Az ideálisan megválasztott liposoma termelő körülmények között hozzuk kapcsolatba a hemoglobin molekulákat a koleszterin oldattal. A találkozás pillanatában bekövetkező fizikai erő adott méretben feldarabolja a koleszterin hártát, és az magába zárja a hemoglobint. Az így keletkezett liposomákat pH7 körüli folyadékba visszük, leválasztjuk az oldhatót, illetve a lipid burkon kívül rekedt hemoglobin molekuláktól. A hemoglobin-oldatot visszanyerjük, a hemoglobin tartalmú liposomákat mesterséges vér céljára begyűjtjük.

2. példa.

A találmány szerinti mesterséges vér felhasználási területei:

a./ Súlyos műtét során a szervezet oxigén ellátását biztosítja, mialatt az eredeti vér a műtét utáni visszapótlásra félretehető.

b./ Baleset esetén az elsősegélyt nyújtó mentős a vércsoporttól függetlenül mesterséges vérrel biztosítja a kivérzett szervezet oxigén ellátását, ameddig a sérült teljes értékű orvosi ellátáshoz jut.

c./ Háborúban a sebesült kivérzett katona vérének pótlására alkalmas, amíg a sebesült eljut a hadi kórházba. Mesterséges vérrel megmenthető a katona élete. A liofilezett vér konzerv formában akár a katonai felszerelés része lehet. A harctéri orvosnak csak a fiziológiás oldószert kell magával vinni, azt a porított vérhez keverni, ami azonnal infundálható.

d./ Speciális terápia esetén a vér helyettesítésére alkalmas viszonylag rövid ideig tartó fizikai terápia során. (Besugárzás, chemoterápia stb.)

e./ A vörösvérsejt paraziták (Babesia, Malária stb.) nem támadhatják meg a találmány szerinti, liposzómába zárt hemoglobinnal (LEH) létrehozott mesterséges vért

f./ Magas oxigén fogyasztás igényének kitett szervezetben fokozhatják a gázszállítást.

3. példa.

A találmány szerinti mesterséges vér előállításának fizikai elve:

A hemoglobint semipermeabilis lipid hártába burkoljuk, hogy alkalmas maradjon az oxigén és CO₂ szállítására. Az eljárás során két monomolekuláris, rendezett szerkezetű, tiszta koleszterinből képzett lipid-hártya közé visszük a hemoglobint és a plánpárhuzamos hártákat feldarabolva alakítjuk ki a liposomákat. A másik lehetőség, hogy egy monomolekuláris hártára visszük a hemoglobint, és oly módon daraboljuk fel a hártát, hogy a hárták darabjai magukba zárják a felületükre került hemoglobint, hasonlóan borítja, mint a cigarettapapír a dohányt. Ezeknek az igényeknek a kielégítésének eddig egyetlen feltétele van, ami szabadalmunk újdonsága, a tiszta koleszterinből előállított membrán. A hártába csomagolással elérhető, hogy a hemoglobin ne kerüljön a keringés során oldott állapotba, mert az oldott hemoglobin a vesében kiválasztódik.

A találmány szerinti eljárással létrehozott mesterséges vér főbb jellemzői az alábbiak:

- Minden állatfajból nyerhető hemoglobin felhasználható
- Minden állatfaj számára alkalmazható a mesterséges vér
- A tiszta koleszterin enzimatikusan nem bomlik le a szervezetben, ezért hosszú távú keringési idő várható.
- A koleszterin burok nem allergizál
- A partikulák jól liofilezhetők.
- A vérparaziták közül a vörösvérsejteket veszélyeztetők nem támadják.

A mesterséges vér készítésének immunológiai feltételei:

A használható mesterséges vérrel szembeni elsődleges immunológiai követelmény, hogy a haemoglobint úgy kell liposomába zárni, hogy a mesterséges vér allergizáló hatást ne fejtson ki. Ez a követelmény úgy teljesíthető, hogy a szervezetben előforduló koleszterint nagytisztaságú formában használjuk fel a mesterséges vér "sejtjeinek" a sejthártyáját helyettesítő membránjának a kialakítására.

A feladattal járó nehézségek:

A hemoglobint tartalmazó komplexum allergén tulajdonságokat vehet fel, amennyiben a mesterséges "sejthártya" antigénként olyan antitestek stimulálására képes, amely a szervezetet valamilyen módon károsítja. Erre a lehetőségre természetesen gondolni kell még akkor is, ha a koleszterin nem vagy csak nagyon gyenge antigén. Ma már nem ritka, hogy amit korábban nem tekintettünk allergénnek, allergénként kezd viselkedni. Az anti koleszterint eddigi ismereteink alapján anti atherosclerotikusnak ismerjük, ezért hatását kedvezőnek fogadjuk el. Ezért helyeztük előtérbe a tiszta koleszterint, amely a legkisebb valószínűséggel érzékenyíti a szervezetet.

A mesterséges vér alkalmazásából adódó mellékhatások leküzdésének lehetősége:

Az eddigi megfigyeléseink alátámasztják a korábbi munkahipotézisünket, hogy a legkevésbé immunogén anyag alkalmazásával, sikerrel állítható elő liposoma, amely tulajdonságaiban vetekszik a szervezetben termelődő természetes sejtek vagy testecskék tulajdonságaival.

Az általunk előállított mesterséges vér liposoma membrán alapanyaga tiszta koleszterin, amely a gerincesek minden genuszában megtalálható. Nincsen test-idegen eleme. Állatkísérletben allergizáló mellékhatást nem figyeltünk meg. Az eddigi eredményeink alapján reálisnak látszik a kitűzött cél, hogy készítményünk emberi szervezetben is alkalmas lesz a vércsoporttól független, valamennyi kivérzett szervezetben a vér oxigén és széndioxid szállító funkciójának a betöltésére. A bevezetőben említettük, hogy mindenek előtt a baleseti, műtéti, viszonylag rövid ideig tartó vérigények kielégítésére alkalmas, de bizonyos körben terápiás megoldások biztosítása is gondolunk. Az eddigi állatkísérletek eredményei alapján a már említett elméleti megfontolásokkal emberi felhasználásra is alkalmasnak tartjuk.

A találmány szerinti eljárás előnye, hogy a koleszterin membrán a szervezetben enzimatikusan nem bomlik le. Mivel test azonos vegyület, a gerincesek szervezetében így nem toxikus. A koleszterin bontó enzim hiányában nagyon hosszú életű liposzómába zárt hemoglobin (LEH - LIPOSOMA ENCAPSULATED HEMOGLOBIN) állítható elő a találmány szerint kidolgozott eljárással. A 200-500 nm méretű LEH partikulák könnyen eljutnak a keringés minden területére. A nagy tisztaságú koleszterin alkalmas bármilyen emlős szervezethez származó hemoglobin bezárására. Ennek következtében egyszerű és olcsó hemoglobin forrás biztosítható.

A találmány szerint tiszta koleszterinből kialakított membrán olyan feladatot oldott meg, ami korábban csak távlati célként szerepelt. A hemoglobin még hosszabb, megfelelő körülmények között végzett, tárolás esetén sem oldódik ki a partikulákból. Az így előállított mesterséges vér

folyékony állapotban és liofilezett formában, porként egyaránt tárolható, és ez a por megfelelő oldatban szuszpendálva teljes értékű mesterséges vért ad.

A találmány szerinti egyik eljárással előállított koleszterin hártya darabjai zárt felületet alkotva magukba zárják a felületükre került hemoglobint és hasonlóan borítják, mint a cigarettapapír a dohányt. A hárttyába csomagolással elérhető, hogy a hemoglobin ne kerüljön a keringés során oldott állapotba, amely a vesében kiválasztódik.

Az egyszerű, olcsó eljárással képzett LEH átsegítheti a sérültet a vérhiány következtében fellépő biológiai fulladás veszélyén. Egyúttal pótolja a folyadék veszteséget a szervezetben, ezzel a sejtek ozmotikus értékének a helyreállítását biztosítja, de lehetőséget ad a vérképző szerveknek, hogy fiziológiás vérnyomás és keringési feltételek mellett mihamarabb helyreállítsák a szervezet eredeti vér összetételét. Amennyiben a vérvesztés olyan mértékű, hogy az elektrolitok mellett a vér egyéb komponenseinek (fehérjék, enzimek stb.) sürgős pótlása is igényelt, úgy a mesterséges vér után a teljes vér bevitelének a lehetősége, a betegnek a kórházi körülmények közötti ellátása mellett, biztosítható.

A mesterséges vér kérdésének megoldása egy régi, sokszor irreálisnak tűnt igényt elégít ki, amely Landsteiner kidolgozta vércsoportok ismeretében végett vérátömlesztés lehetősége óta, talán egyik, legjelentősebb vívmány lesz a vérvesztés következtében jelentkező problémák leküzdésére. A különböző fajok hemoglobinjának kölcsönös felhasználási lehetősége a mesterséges vér alkalmazásával megoldható.

Az általunk kidolgozott módszer segítségével olyan "vértestecskéket" adunk a felhasználók kezébe, amelyek a fajok belüli hemoglobin alkalmazása mellett megteremti a lehetőségét az idegen fajok hemoglobinjainak a felhasználására. A kölcsönösen felhasználható mesterséges vér lehetőségét a minden fajban egyaránt megtalálható, azonos kémiai szerkezetű koleszterin adja, mivel a koleszterin egyik emlős fajban sem testidegen, egyik fajban sem lebontható vegyület, a koleszterin membránba zárt hemoglobin gyakorlatilag minden fajban felhasználható mesterséges vérhez juttatja az erre rászorulókat. Ez a további kutatásoknak éppen olyan előnyére szolgál, mint a felhasználóknak. A fajidegen hemoglobin felhasználásával előállított testecskékkal korlátlan mennyiségben termelhető mesterséges vérhez juthatnak a rászorulóak. Mindezt úgy, hogy nagy biztonsággal kizárja a humán szervezetet veszélyeztető mikroorganizmusok (HIV, Ebola stb.) jelenlétét és átvitelét.

A koleszterin a törzsfajlás során variabilitást nem mutatott. Ez a jelenség kettős előnnyel jár. Az előállított mesterséges vér alkalmas nemcsak egy faj, nevezetesen az ember vérenek helyettesítésére, átmeneti pótlására, de ugyanazzal a mesterséges vérrel megoldható szinte minden melegvérű állat vérpótlása. Az elvi és gyakorlati megoldás előnye, hogy az egyik állatfajon megfigyelt kedvező hatás, akár változtatás nélkül átvihető egy másik fajra. Ennek természetesen a legnagyobb élvezője maga az ember a Homo sapiens, mert az állat kísérleti megfigyelések eredménye az emberen végzett megfigyeléssel azonos értékűnek tekinthető.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK:

1. Eljárás mesterséges vér előállítására, a szervezetben le nem bomló, de nem testidegen membránba zárt hemoglobinnal, amely alkalmas vagy alkalmassá tehető valamennyi gerinces vérének pótlására,

azzal jellemezve, hogy

az eljárás során a hemoglobint tiszta koleszterin burokba zárjuk és vizes közegben szuszpendálható partikulákat hozunk létre oly módon, hogy a monomolekuláris, rendezett szerkezetű tiszta koleszterinből képzett lipoid-hártyák közé visszük a hemoglobint és a plánparallel hárttyákat feldarabolva alakítjuk ki a partikulákat oly módon, hogy a hemoglobin alkalmas maradjon az oxigén és CO₂ szállítására.

2. Eljárás mesterséges vér előállítására, a szervezetben le nem bomló, de nem testidegen membránba zárt hemoglobinnal, amely alkalmas vagy alkalmassá tehető valamennyi gerinces vérének pótlására,

azzal jellemezve, hogy

egy monomolekuláris hárttyára visszük a hemoglobint és oly módon daraboljuk fel a hárttyát, hogy a hárttya darabjai zárt felületet alkotva magukba zárják a felületükre került hemoglobint, amely hemoglobin így nem kerül a keringés során oldott állapotba.

3. Mesterséges vér, elsősorban az 1. vagy 2. igénypont szerinti eljárásokkal előállítva,

azzal jellemezve, hogy

a hemoglobint tiszta koleszterin burokba zárva vizes közegben szuszpendálható partikulák formájában tartalmazza, amely alkalmas vagy alkalmassá tehető valamennyi gerinces vérének pótlására.

4. A 3. igénypont szerinti mesterséges vér, azzal jellemezve, hogy a partikulák mérete alatta marad a fajra jellemző vörösvérsejteknek vagy vörösvértetek méretének és a méretüknél fogva, áthatolhatnak a kapillárisok csövein.

5. Az 1-4. igénypontok bármelyike szerinti mesterséges vér, azzal jellemezve, hogy a felhasznált hemoglobin közvetlenül a vérből előállított hemoglobin-oldatból származik, vagy liofilezéssel beszárított hemoglobin.

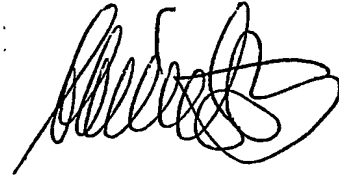
6. Az 1-5. igénypontok bármelyike szerinti mesterséges vér, azzal jellemezve, hogy a mesterséges vér a felhasználás szempontjából a hemoglobin eredetére nézve faj-azonos, vagy más gerinces fajból származó.

7. Az 1-6. igénypontok bármelyike szerinti mesterséges vér, azzal jellemezve, hogy a partikulák kialakítása során a hemoglobint magában foglaló lipoid hárttya anyagára nézve tiszta koleszterinből áll.

8. A 7. igénypont szerinti mesterséges vér, azzal jellemezve, hogy a lipoid hártya kialakítása a tiszta koleszterinből optimális oldatból optimális hőmérsékleten történik.

9. A 6. igénypont szerinti mesterséges vér, azzal jellemezve, hogy a koleszterin hártya létrehozása szilárd, folyékony felületen vagy légnemű közegben történhet.

10. A 3-9. igénypontok bármelyike szerinti mesterséges vér, azzal jellemezve, hogy a partikulák kialakítása során a membrán, partikula méretre történő feldarabolása változó és változtatható fizikai energia behatására történik.

A handwritten signature in black ink, consisting of several loops and a long horizontal stroke at the end.

KIVONAT

Eljárás mesterséges vér előállítására membránba zárt hemoglobinnal, valamint az így előállított mesterséges vér

Bejelenő: Dr. Horváth István,
Bejelentés napja: 2002 11. 26.

Budapest

A találmány tárgya eljárás mesterséges vér előállítására a szervezetben le nem bomló, - de nem testidegen - membránba zárt hemoglobinnal, valamint az így előállított mesterséges vér, amely eljárás során minden gerinces állat szervezetében szintetizálódó, de enzimatikusan soha le nem bomló anyagból, nagytiszfáságú koleszterinből előállított, membránba zárt hemoglobin felhasználásával, készül a mesterséges vér. Az így készült mesterséges vér, vércsoporttól, fajtól függetlenül alkalmas bármilyen emlős - állat és ember - kivérzett szervezetében a vér átmeneti és hosszabb idejű pótlására.

A találmány szerinti egyik eljárás során a hemoglobint tiszta koleszterin burokba zárjuk és vizes közegben szuszpendálható partikulákat hozunk létre oly módon, hogy a monomolekuláris, rendezett szerkezetű tiszta koleszterinből képzett lipoid-hártyák közé visszük a hemoglobint és a plánparallel hártyákat feldarabolva alakítjuk ki a partikulákat oly módon, hogy a hemoglobin alkalmas maradjon az oxigén és CO₂ szállítására.

A találmány szerinti másik eljárás során egy monomolekuláris hártyára visszük a hemoglobint és oly módon daraboljuk fel a hártyát, hogy a hártya darabjai zárt felületet alkotva magukba zárják a felületükre került hemoglobint, amely hemoglobin így nem kerül a keringés során oldott állapotba.

A találmány szerinti mesterséges vér jellemzője, hogy a hemoglobint tiszta koleszterin burokba zárva vizes közegben szuszpendálható partikulák formájában tartalmazza, amely alkalmas vagy alkalmassá tehető valamennyi gerinces vérének pótlására.



This Page is inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLORED OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REPERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images
problems checked, please do not report the
problems to the IFW Image Problem Mailbox**